ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AVONEX

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

AVONEX (Interféron bêta-1a) est une poudre lyophilisée de couleur blanche à blanchâtre contenant une dose de 30 µg (6 millions d'UI) d'Interféron bêta-1a par flacon.

Conformément au standard de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les interférons bêta naturels, au Deuxième Standard International sur les Interférons et au standard sur les fibroblastes humains (Gb-23-902-531), 30 µg d'AVONEX contiennent 6 millions d'UI d'activité antivirale. L'activité vis à vis d'autres standards n'est pas connue.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

AVONEX (Interféron bêta-1a) se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour injection intra-musculaire (IM) après reconstitution.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AVONEX (Interféron bêta-1a) est indiqué dans le traitement des patients, capables de se déplacer seuls, des formes évoluant par poussées de sclérose en plaques, définies par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques (rechutes) au cours des trois dernières années sans évidence de progression régulière entre les rechutes. AVONEX ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des rechutes sur une période de deux ans.
AVONEX n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une forme progressive de sclérose en plaques. Le traitement par AVONEX doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive.
Les patients ne répondent pas tous au traitement par AVONEX. Aucun critère clinique permettant de prédire la réponse au traitement n'a été identifié.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée d'AVONEX (Interféron bêta-1a) dans le traitement des formes de sclérose en plaques évoluant par poussées est de 30 µg (1 mL de solution) administrés par voie intramusculaire une fois par semaine (voir paragraphe **6.6 "Instructions pour l'utilisation et la manipulation"**). Le traitement devra être mis en place par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie.
La tolérance et l'efficacité dans la sclérose en plaques de doses autres que 30 µg, une fois par semaine en intramusculaire, n'ont pas été évaluées. Par conséquent, la dose optimale d'Interféron bêta-1a dans la sclérose en plaques n'a peut-être pas été définie.
Il convient de changer le site d'injection intramusculaire chaque semaine (voir paragraphe **5.3 "Données de sécurité précliniques")**.
Afin de réduire les symptômes pseudo-grippaux associés au traitement par AVONEX, l'administration d'un antalgique antipyrétique avant l'injection et pendant les 24 h suivant chaque injection est conseillée. Ces symptômes sont habituellement présents pendant les premiers mois de traitement.
Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'AVONEX chez les patients âgés de moins de 16 ans. Par conséquence, AVONEX ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

A ce jour, la durée totale du traitement n'est pas connue. Aucune donnée clinique n'est disponible actuellement au-delà de deux ans de traitement. Les patients devront être examinés au plan clinique après deux ans de traitement et la prolongation du traitement devra être décidée au cas par cas par le médecin traitant. Le traitement devra être interrompu chez les patients développant une forme chronique progressive de sclérose en plaques.

4.3 Contre-indications

AVONEX (Interféron bêta-1a) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux interférons bêta naturel ou recombinant, à l'albumine humaine ou aux autres constituants.

AVONEX est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **4.6 "Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement"**), chez les patients présentant des troubles dépressifs graves et/ou idées suicidaires, chez les patients épileptiques avec des antécédents de crises convulsives contrôlées de façon non satisfaisante par le traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les données de tolérance long terme avec AVONEX (Interféron bêta-1a) sont limitées. A ce jour un nombre limité de patients a été suivi jusqu'à deux ans.

Les patients devront être informés des effets indésirables le plus souvent associés à l'administration des interférons bêta, y compris les symptômes pseudo-grippaux (voir paragraphe **4.8 "Effets indésirables"**). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence et sévérité diminuent lors de la poursuite du traitement.

AVONEX doit être utilisé avec prudence chez les patients déprimés. Dépression et idées suicidaires sont connues pour survenir sous traitement par interféron et plus fréquemment chez les patients atteints de sclérose en plaques. Il est recommandé aux patients traités par AVONEX de signaler immédiatement tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires à leur médecin traitant. Les patients présentant des symptômes de dépression doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant leur traitement par AVONEX et être traités de façon appropriée. L'arrêt du traitement par AVONEX doit être envisagé.

L'administration d'AVONEX chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives sera faite avec prudence. Chez les patients sans antécédents et qui présentent des crises convulsives au cours du traitement par AVONEX, une étiologie doit être determinée et un traitement approprié par anti-convulsivants doit être institué avant de reprendre le traitement par AVONEX.

Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévères et des patients présentant une immunodépression sévère devra être envisagé avec prudence et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Les patients atteints d'une maladie cardiaque telle que angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler une aggravation éventuelle de leur condition clinique en début de traitement par AVONEX. Les symptômes pseudo-grippaux observés lors du traitement par AVONEX peuvent entrainer un risque de décompensation pour les patients atteints de troubles cardiaques.

Les patientes doivent être informées de la possibilité d'un risque d'avortement lié à la prise d'interféron bêta (voir paragraphes **4.6 "Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement"** et **5.3 " Données de sécurité précliniques").**

L'utilisation des interférons peut entrainer des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés au cours du suivi des patients souffrant de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer, durant le traitement par AVONEX, une numération-formule leucocytaire, une numération plaquettaire et l'analyse des constantes sanguines, ainsi que des tests de la fonction hépatique. Un contrôle plus intensif des numérations-formule sanguine, y compris numération des plaquettes, peut éventuellement être nécessaire chez les patients immunodéprimés.
Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis d'AVONEX. L'incidence exacte de la formation d'anticorps n'est pas encore totalement déterminée. Les données cliniques initiales suggèrent qu'après 12 mois de traitement, environ 15 % des patients (intervalle de confiance à 95%: 6 - 30 %) développent des anticorps sériques contre AVONEX. Ce pourcentage est censé représenter le plateau du taux de formation d'anticorps. Les données suggèrent que, chez certains patients, l'apparition d'anticorps est associée à une réduction de l'efficacité clinique.

Le fait d'utiliser différentes méthodes de dosage pour détecter les anticorps sériques contre les interférons limite la possibilité de comparer l'antigénicité de différents produits entre eux.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec AVONEX (Interferon bêta-1a) chez l'homme.

L'interaction entre AVONEX et les corticostéroïdes ou l'ACTH n'a pas été étudiée de façon systématique. L'expérience clinique a montré que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir AVONEX et des corticostéroïdes ou de l'ACTH au cours des rechutes.

Il a été signalé, chez l'homme et l'animal, que les interférons réduisaient l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P-450. L'action d'AVONEX, administré à hautes doses, sur le métabolisme lié au cytochrome P-450 a été évalué chez le singe et aucune modification du métabolisme hépatique n'a été mise en évidence. Il conviendra d'être prudent en cas d'administration simultanée d'AVONEX avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite et dont l'élimination dépend largement du cytochrome P-450 comme, par exemple, les antiépileptiques et certaines classes d'antidépresseurs.

4.6 Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement

A cause du risque potentiel pour le foetus, AVONEX (Interféron bêta-1a) est contre-indiqué pendant la grossesse. Il n'existe aucune étude de l'Interféron bêta-1a chez la femme enceinte. Des effets abortifs ont été observés, à doses très élevées, chez le singe rhésus. Il ne peut être exclu que de tels effets puissent apparaître chez l'homme.

Les femmes en âge de procréer et traitées par AVONEX doivent utiliser les moyens contraceptifs appropriés. Les patientes ayant des projets de grossesse ou devenant enceintes doivent être informées des risques potentiels et le traitement par AVONEX doit être interrompu.

Mères allaitantes

En l'absence de données concernant le passage d'AVONEX dans le lait et en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il devra être décidé s'il est préférable que la mère interrompe l'allaitement ou le traitement par AVONEX.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains effets indésirables concernant le système nerveux central, rapportés moins fréquemment, (voir **4.8 "Effets indésirables"**) peuvent avoir une influence sur la capacité à conduire ou utiliser des machines chez certains patients sensibles.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables, le plus fréquemment associés au traitement par interféron, sont ceux liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux les plus fréquemment rapportés sont: douleurs musculaires, fièvre, frissons, asthénie, céphalées et nausées. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement et à diminuer en fréquence lors de la poursuite du traitement.

D'autres effets indésirables moins fréquents ont été rapportés: diarrhées, anorexie, vomissements, arthralgies, insomnie, vertiges, anxiété, éruptions cutanées, réaction au site d'injection, vasodilatation et palpitations.

Des réactions d'hypersensibilité sont susceptibles d'apparaître et doivent faire l'objet d'un traitement approprié.

Des crises convulsives et des arythmies peuvent apparaître rarement avec AVONEX (Interféron bêta-1a) (voir **4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"**).

Dépression et suicide ont été signalés, par conséquent, AVONEX doit être utilisé avec prudence chez les patients dépressifs (voir **4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"**).

Bien qu'elles ne nécessitent pas habituellement un traitement, certaines anomalies biologiques peuvent survenir au cours du traitement par AVONEX: lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie et baisse de l'hématocrite.

Des augmentations transitoires de la créatinine, de la kaliémie, de l'urée sanguine et des transaminases (ASAT, ALAT) peuvent intervenir avec les interférons en général. Des augmentations modérées et transitoires du calcium urinaire peuvent aussi se produire.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Toutefois, en cas de surdosage, les patients seront placés en observation en milieu hospitalier et un traitement symptomatique approprié leur sera administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: Cytokines, Code ATC L03 AA.

Les interférons sont une famille de protéines d'origine naturelle produites par les cellules eucaryotes en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques. Les interférons sont des cytokines médiatrices d'activités antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices. On peut distinguer trois formes majeures d'interférons : les interférons alpha, bêta et gamma. Les interférons alpha et bêta sont classés en Type I et l'interféron gamma est en Type II. Ces interférons ont des activités biologiques qui se chevauchent tout en étant clairement identifiabless. Ils peuvent également se différencier par leurs sites cellulaires de synthèse.

L'interféron bêta est produit par divers types de cellules dont les fibroblastes et les macrophages. L'interféron bêta naturel et AVONEX (Interféron bêta-1a) sont glycosylés et disposent d'un seul complexe carbohydraté lié à une terminaison azotée. La glycosylation d'autres protéines est connue pour modifier leur stabilité, leur activité, leur distribution et leur demi-vie plasmatique. Cependant, les effets de l'interféron bêta liés à la glycosylation ne sont pas complètement élucidés.

AVONEX exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Cette liaison déclenche une réaction en cascade complexe d'événements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de produits et de marqueurs génétiques induits par les interférons. Ceux-ci incluent une protéine MHC de classe I, la protéine Mx, la 2'-5'-oligoadénylate synthétase, la 2-microglobuline et la néoptérine. Certains de ces produits ont été dosés dans le sérum et dans les cellules sanguines recueillies chez des patients traités par AVONEX. Les taux sériques de ces produits restent élevés pendant au moins 4 jours et jusqu'à une semaine après l'administration intramusculaire d'une dose unique d'AVONEX.

Sachant que la physiopathologie de la sclérose en plaques n'est pas clairement établie, il n'est pas possible de savoir si le mécanisme d'action d'AVONEX dans la sclérose en plaques correspond au même processus que celui des effets biologiques décrits ci-dessus.

Les effets du traitement par AVONEX ont été démontrés dans une seule étude contrôlée contre placebo, conduite chez 301 patients (AVONEX, n=158; Placebo, n=143) présentant une forme de sclérose en plaques évoluant par poussées. Compte tenu du protocole de l'étude, les patients ont été suivis pendant des durées variables. Cent cinquante patients traités par AVONEX ont été traités pendant 1 an et quatre-vingt cinq pendant 2 ans.Dans cette étude, le pourcentage cumulé de patients ayant présenté une progression du handicap (selon l'analyse par courbes de survie de Kaplan-Meier) à la fin des deux ans était de 35% pour les patients du groupe placebo et de 22% pour les patients traités par AVONEX. La progression du handicap était définie comme une augmentation d'un point sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale)*, maintenue pendant au moins 6 mois.Il a aussi été montré une réduction d'un tiers du taux de rechutes annuel. Cet effet clinique a été observé après plus d'un an de traitement .

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique d'AVONEX (Interféron bêta-1a) a été évalué par une méthode de dosage indirecte qui mesure l'activité antivirale. Cette méthode de dosage est sensible pour les interférons mais manque de spécificité pour l'interféron bêta. Des méthodes alternatives de dosage ont présenté une sensibilité insuffisante.

Le pic d'activité antivirale sérique d'AVONEX survient normalement entre 5 et 15 heures après administration intramusculaire et cette activité diminue avec une demi-vie d'environ 10 heures. En tenant compte du taux d'absorption à partir du site d'injection, la biodisponibilité calculée est d'environ 40%. La biodisponibilité calculée sans tenir compte de cet ajustement est plus grande. La biodisponibilité par voie intramusculaire est trois fois supérieure à celle obtenue par voie sous-cutanée. L'administration par voie sous-cutanée ne peut pas se substituer à la voie intramusculaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

Carcinogénèse*:* Aucune donnée de carcinogénicité concernant l'Interféron bêta-1a n'est disponible chez l'animal ou chez l'homme.

Toxicité chronique: Aucune donnée n'est disponible sur la toxicité chronique de l'Interféron bêta-1a chez l'animal.

Tolérance locale*:* L'effet irritant intramusculaire, chez l'animal, suite à des injections répétées au même site d'injection n'a pas été étudié.

Mutagénèse *:* Des tests limités mais pertinents ont été réalisés. Les résultats ont été négatifs.

Atteinte de la fertilité*:* Des études de fertilité et de développement ont été conduites chez le singe rhésus avec une forme apparentée d'interféron bêta-1a. A très haute dose, des effets anovulatoires et abortifs ont été observés chez les animaux traités. Des effets-dose similaires sur la reproduction ont été observés avec d'autres formes d'interférons alpha et bêta.

Aucun effet tératogène ou sur le développement foetal n'a été observé mais les données relatives à l'interféron béta-1a sur les périodes péri- et post-natales sont limitées.

Aucune information n'est disponible sur les effets de l'Interféron bêta-1a sur la fertilité masculine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Albumine sérique humaine, phosphates de sodium mono- et di-basique, chlorure de sodium.

6.2 Incompatibilités

Aucune connue à ce jour.

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation d'AVONEX (Interféron bêta-1a) est de 18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

AVONEX (Interféron bêta-1a) peut être conservé à une température inférieure ou égale à 25 °C.

NE PAS CONGELER le produit lyophilisé ou reconstitué.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

AVONEX (Interféron bêta-1a) est disponible sous forme d'une boîte de quatre doses individuelles, chacune constituée d'un flacon d'AVONEX en verre blanc de 3mL avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle de 13 mm de diamètre, serti avec une bague aluminium. Il est fourni avec une seringue en verre pré-remplie contenant 1 mL de solvant pour reconstitution et deux aiguilles.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'Žlimination

AVONEX doit être administré immédiatement après sa reconstitution. Cependant, la solution reconstituée peut être conservée entre 2 et 8 °C pendant 6 heures au maximum avant l'injection.

Pour la reconstitution d'AVONEX, utiliser la seringue pré-remplie de solvant. Ne pas utiliser d'autre solvant. Le contenu de la seringue est injecté dans le flacon d'AVONEX à l'aide de l'aiguille verte pour reconstitution. Le contenu du flacon est alors délicatement mélangé jusqu'à dissolution complète de tous les composants; NE PAS AGITER. Le produit reconstitué est examiné afin de vérifier que la solution obtenue est exempte de particules en suspension et est incolore ou légèrement jaunâtre. Dans le cas contraire, le flacon doit être jeté. Après reconstitution, prélever 1 mL (repère sur la seringue pré-remplie) correspondant à une dose de 30 µg d'AVONEX. L'aiguille pour l'injection intramusculaire

est fournie (aiguille bleue). La solution est dépourvue de conservateur. Chaque flacon contient une seule dose d'AVONEX. Toute fraction inutilisée d'un flacon devra être éliminée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BIOGEN FRANCE S.A.
55 avenue des Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex - France

8. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE L'IMPORTATION ET DE LA LIBÉRATION DES LOTS, CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, ET OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES INCOMBANT AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION

Fabricant responsable de l'importation et de la libération des lots dans l'Espace économique européen
Solvay Duphar B.V. Medical Devices, Veerveg 12-8121 AA Olst, Pays-Bas.

Autorisation de fabrication délivrée le 28 octobre 1991 par le ministère du Bien-Être, de la Santé publique et des Affaires culturelles, Staatsoezicht op de Volksgezondheid, Hoofdinspectie voor de Geneesmiddelen, Posbus 5406, 2280 HK Rijswijk, Pays-Bas.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte non renouvelable.

C. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme le programme d'études selon le calendrier indiqué; les résultats obtenus serviront de base pour la réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.

Aspects cliniques

a) Étude C94-801: étude ouverte d'une durée de 4 ans, conduite chez des patients atteints de sclérose en plaques.

Trois cent quatre-vingts (380) patients ont été inclus dans cette étude. Une dose de 30 µm leur sera administrée par voie intramusculaire pendant une période allant jusqu'à quatre ans. Ces patients seront suivis du point de vue de la sécurité et de la formation d'anticorps. Les données sur la sécurité et la formation d'anticorps seront surveillées en permanence. Elles seront aussi analysées et discutées formellement dans des rapports intérimaires annuels concernant la sécurité. Une analyse de l'incidence des anticorps neutralisants sur la réponse pharmacodynamique à l'AVONEX accompagnera le prochain rapport sur la sécurité en septembre 1997. Un rapport final sur l'étude sera disponible en décembre 2000.

b) Étude C94-805: étude comparative randomisée conduite pendant 3 ans, en utilisant le système de l'anonymat, chez des patients atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques, où l'élément principal de l'analyse clinique est le caractère invalidant de cette maladie.

On comparera les résultats de l'administration hebdomadaire par voie intramusculaire de la dose proposée de 30 µg et d'une dose de 60 µg. L'élément principal de l'analyse clinique de cette étude est la progression du handicap. En plus de la comparaison entre ces deux doses du point de vue de la sécurité et de l'efficacité, on définira aussi les effets des anticorps neutralisants sur les résultats cliniques et sur ceux obtenus par IRM en comparant, dans chaque groupe recevant l'une ou l'autre dose, les résultats chez ceux qui auront formé des anticorps et chez ceux qui n'en auront pas formé. Cette étude devrait permettre d'obtenir des données définitives sur le plateau du taux de formation d'anticorps neutralisants associé à une perte du bénéfice clinique.

Le protocole prévoit des analyses intérimaires de l'efficacité du médicament, un an et deux ans après l'inclusion de tous les patients. Comme celle-ci sera terminée au début de l'année 1997, ces analyses intérimaires seront effectuées en septembre 1998 et en septembre 1999. Le rapport final sur l'étude sur les critères d'efficacité principaux et secondaires et sur la sécurité du médicament est prévu pour mars 2001.

c) Étude C95-812: étude contrôlée par placebo conduite pendant une durée de trois ans chez des patients ayant subi un premier accès de démyélinisation et au moins 2 lésions cérébrales révélées par IRM et associées à la sclérose en plaques.

Les éléments analysés dans le cadre de cette étude sont la vitesse d'évolution de la sclérose en plaques définie cliniquement et plusieurs paramètres fondés sur l'IRM. Cette étude confirmera l'efficacité de l'AVONEX dans le ralentissement de la progression de la sclérose en plaques. Pour chaque protocole, une analyse intérimaire de l'efficacité de ce médicament sera effectuée 2 ans après l'inclusion du dernier patient. Cette analyse devrait être réalisée en décembre 1999. Elle s'arrêtera là si la valeur-p pour le premier élément d'analyse, c'est-à-dire la vitesse d'évolution de la sclérose en plaques définie cliniquement, est inférieure à 0,029. Sinon, le premier rapport final est prévu pour septembre 2001.

(voir le tableau)

ENGAGEMENTS CONCERNANT LES ÉTUDES CLINIQUES

Étude	**Principaux éléments d'analyse**	**Nombre de patients**	**Objectifs clés**	**Calendrier des données**
Étude ouverte sur la sclérose en plaques (C94-801)	Sécurité	380	- Sécurité - Antigénicité - Incidence pharmacodynamique des AN[1]	Analyses concernant la sécurité: sept. 1997 sept. 1998 sept. 1999 Rapport final: déc. 2000
Comparaison des effets des doses de 30 µg et de 60 µg chez les patients atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (C94-805)	Temps nécessaire pour une augmentation de 1,5 point sur l'échelle EDSS ou pour atteindre 6,0 points.	Jusqu'à 808	- Efficacité de la dose plus élevée - Sécurité - Incidence des AN sur l'efficacité clinique / IRM	Analyses intérimaires de l'efficacité du médicament pour chaque protocole: sept. 1998 sept. 1999 Rapport final: mars 2001
Étude contrôlée par placebo menée chez des patients ayant subi un premier accès de démyélinisation et ³ 2 lésions	Vitesse d'évolution de la sclérose en plaques définie cliniquement	Jusqu'à 380	- Efficacité au premier stade de la sclérose en plaques - Incidence des AN sur l'efficacité clinique	Analyse intérimaire de l'efficacité du médicament pour chaque protocole: déc. 1999 Rapport final: sept. 2001

cérébrales décelées par l'IRM (C 95-812)				

[1] AN: anticorps neutralisants

Conformément aux dispositions des règlements, des mises à jour concernant la sécurité seront remises tous les six mois. La première mise à jour est prévue pour septembre 1997 et coïncidera avec la date de la fin de la remise des rapports trimestriels aux autres autorités. Le cas échéant, le Résumé des caractéristiques du produit sera révisé.

Les données de toutes les études seront combinées et analysées en vue de déterminer l'importance clinique des anticorps neutralisants. Si l'on parvient à identifier un taux d'activité neutralisante pertinent, la firme Biogen assurera la mise à disposition d'une méthode d'essai à utiliser dans la pratique clinique courante.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AVONEX (Interféron bêta-1a)

2. LISTE DES PRINCIPES ACTIFS

Chaque flacon contient 30 µg (6 millions d'UI) d'Interféron bêta-1a.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour préparation injectable - Boîte de quatre doses présentées comme suit:
- produit actif, seringue pré-remplie de solvant pour reconstitution et deux aiguilles: une pour la reconstitution (BD 21G, 1/) et une pour injection intramusculaire (BD 23G, 1/4).

4. LISTE DES EXCIPIENTS

Sérum albumine humaine, chlorure de sodium, phosphates de sodium mono- et di- basique.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour injection intramusculaire après reconstitution avec le solvant. Mode d'emploi : voir notice jointe.

6. MISE EN GARDE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE DES ENFANTS

Ne pas laisser à la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Sans objet

8. DATE DE PÉREMPTION

Mois/Année

9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à une température inférieure ou égale à 25°C. NE PAS CONGELER.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS SÕIL Y A LIEU

Sans objet

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BIOGEN FRANCE S.A.
55, Avenue des Champs-Pierreux
92012 Nanterre Cedex - France

12. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

.....

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

14. CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DÉLIVRANCE

Produit soumis à prescription médicale.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES BLISTERS

1. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, DOSAGE ET/OU VOIE(S) D'ADMINISTRATION**
   AVONEX (Interféron bêta-1a) 30 µg (6 millions d'UI)
   Voie intramusculaire

2. **NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
   BIOGEN FRANCE S.A.

3. **DATE DE PÉREMPTION**
   Mois/Année

4. **NUMÉRO DE LOT**

5. **AUTRE INFORMATION**
   Mode d'emploi: voir la notice jointe
   Conserver à une température inférieure ou égale à 25°C - NE PAS CONGELER.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Médicament (flacon de 3 mL)

1. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, DOSAGE ET/OU VOIE D'ADMINISTRATION**
   AVONEX
   Voie intramusculaire (IM)

2. **MODE D'ADMINISTRATION**
   Voir notice

3. **DATE DE PÉREMPTION**
   Mois/Année

4. **NUMÉRO DE LOT**

5. **CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**
   30 µg Interféron bêta-1a

Solvant pour reconstitution

1. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, DOSAGE ET/OU VOIE D'ADMINISTRATION**
   Eau pour préparation injectable (EP) Voie IM
   1 mL

2. **MODE D'ADMINISTRATION**
   Sans objet

3. **DATE DE PÉREMPTION**
   Mois/Année

4. **NUMÉRO DE LOT**

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

B. NOTICE

NOTICE

Veuillez lire cette notice soigneusement avant de commencer à prendre AVONEX. Elle vous informe sur les principales caractéristiques de votre médicament. L'information étant mise à jour régulièrement, il convient d'en prendre connaissance chaque fois que vous entamez une nouvelle boîte. Pour plus d'information ou pour avoir un conseil, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AVONEX (Interféron bêta-1a), 30 µg (6 millions d'UI)

2. LISTE COMPLÈTE DES PRINCIPES ACTIFS ET DES EXCIPIENTS

Chaque flacon contient 30 µg (6 millions d'UI) de principe actif: l'Interféron bêta-1a.

Les autres ingrédients contenus dans le flacon sont : Albumine sérique humaine, chlorure de sodium, phosphates de sodium mono- et di-basique

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

AVONEX est disponible sous forme d'une boîte contenant quatre doses unitaires. Une dose unitaire comprend une poudre lyophilisée pour préparation injectable (flacon), une seringue pré-remplie de solvant pour reconstitution et deux aiguilles (une verte pour la reconstitution et une bleue pour l'injection intramusculaire).

4. CLASSE PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE

L'interféron bêta-1a appartient à un groupe de substances qui permettent de régulariser votre système immunitaire.

5. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE LÕAUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFERENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BIOGEN FRANCE S.A.
55 avenue des Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex - France

Titulaire de l'autorisation de fabrication

SOLVAY -DUPHAR B.V.
Veerweg 12
8121 AA Olst - The Netherlands

6. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le médicament ne doit être utilisé que sous strict contrôle médical.
AVONEX (Interféron bêta-1a) est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques évoluant par poussées. Son efficacité pour ralentir la progresion de la maladie et réduire le nombre de poussées a été montrée.

7. LISTE DES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT LA PRISE DU MÉDICAMENT ÉNT

-Contre-indications:

Vous ne devez pas utiliser AVONEX (Interféron bêta-1a):

- si vous avez une hypersensibilité (allergie) à l'interféron bêta, à l'albumine humaine ou à tout autre constituant du produit,
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir,
- si vous allaitez,
- si vous avez des crises convulsives non contrôlées de manière satisfaisante par un traitement.

-Précautions d'emploi:

Chaque flacon d'AVONEX contient une seule dose. Toute fraction inutilisée doit être jetée.
Si vous devez consulter à l'hôpital ou votre médecin de famille pour tout traitement ou examen sanguin, pensez à informer l'équipe soignante ou votre médecin que vous recevez AVONEX. AVONEX peut modifier les résultats de ces tests.

AVONEX n'est pas recommandé chez les patients de moins de 16 ans.

Signalez immédiatement à votre médecin traitant tout état dépressif ou idées suicidaires.

Informez votre médecin de tout antécédent de crise convulsives ou de troubles cardiaques afin qu'il/elle puisse contrôler attentivement toute aggravation de votre état.

-Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions qui peuvent influencer l'action du médicament:

AVONEX (Interféron bêta-1a) n'interagit normalement pas avec les autres médicaments mais veuillez informer votre médecin si vous utilisez ou si vous avez utilisé récemment d'autres produits pour vous soigner.

AVONEX doit être administré seul. Ne pas le mélanger à d'autres produits injectables.

-Mises en garde :

AVONEX ne doit pas être administré pendant la grossesse ou en cas d'allaitement.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

8. INSTRUCTIONS POUR UN BON USAGE

-Posologie :

Prenez votre médicament en respectant les conseils de votre médecin.
La dose habituelle est de 30 µg (6 millions d'UI) (1 mL de solution reconstituée dans le flacon) injectée une fois par semaine. Le produit doit être administré, si possible, à la même heure et le même jour chaque semaine.

-Mode et voie d'administration:

AVONEX doit être injecté dans le muscle. Le site d'injection doit varier chaque semaine.

-Instructions pour la reconstitution et l'injection:

AVONEX est prévu pour être utilisé sous les instructions et le contrôle d'un médecin. Si le médecin le juge opportun, les patients peuvent s'injecter le produit eux-mêmes, après avoir suivi une formation adéquate sur la technique de l'injection intramusculaire. Les instructions suivantes s'adressent à la personne qui injecte AVONEX.

Préparation

Chaque dose unitaire comprend un flacon d'AVONEX, une seringue de solvant pré-remplie, une aiguille verte pour la reconstitution et une aiguille bleue pour l'injection. Il est conseillé de disposer de tampons alcoolisés et de pansements adhésifs.

Après vous être lavé les mains, choisir une surface propre pour y disposer les composants. Enlever le couvercle de la barquette plastique en vous aidant des perforations.

Installer les composants.

Reconstitution avec le solvant

Retirer le capuchon plastique de la seringue pré-remplie en tirant. Prendre soin de ne pas toucher l'embout de la seringue. Ne pas pousser le piston.

Ouvrir l'emballage de l'aiguille de reconstitution (verte) pour présenter l'embout. Tout en conservant l'emballage sur l'aiguille, la visser sur la seringue (un demi-tour).

Enlever la protection du flacon d'AVONEX.

A l'aide d'un tampon alcoolisé, nettoyer le bouchon de caoutchouc du flacon d'AVONEX.

Enlever le capuchon protecteur de l'aiguille en tirant. Ne pas tourner. Conserver le capuchon pour utilisation ultérieure. Introduire l'aiguille à travers le bouchon de caoutchouc du flacon d'AVONEX. Diriger l'aiguille vers la paroi du flacon et injecter lentement le solvant (tout le contenu de la seringue) dans le flacon.

Tout en maintenant l'aiguille et la seringue solidaires du flacon, remuer doucement le contenu du flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Eviter d'agiter fortement le flacon pour ne pas produire de mousse. Si la solution apparait floconneuse, a changé de couleur ou en cas de particules en suspension, ne pas l'utiliser.

Avant de prélever le liquide reconstitué, pousser à fond le piston de la seringue pour en chasser l'air. Poser alors le flacon sur le plan de travail, légèrement incliné. Maintenir toute la longueur de l'aiguille dans le flacon avec son extrémité toujours en-dessous de la surface du liquide. Prélever lentement le liquide jusqu'à atteindre la marque 1 mL sur la seringue.

Retirer aiguille et seringue du flacon. Replacer le capuchon protecteur sur l'aiguille de reconstitution verte. Dévisser et retirer l'aiguille verte de la seringue. Prendre soin de ne pas toucher l'extrémité de la seringue.

Une deuxième aiguille (bleue) est fournie pour l'injection d'AVONEX. C'est une aiguille standard pour injection intra-musculaire. En utilisant la même technique que décrite ci-dessus, visser l'aiguille

bleue sur la seringue. Retirer le capuchon plastique de l'aiguille en tirant et le conserver. Pour chasser l'air, pointer la seringue vers le haut et la tapoter doucement pour diriger les bulles d'air vers le haut. Pousser doucement le piston pour chasser l'air sans faire sortir plus d'une petite goutte de liquide. Replacer le capuchon plastique sur l'aiguille et préparer le site d'injection.

Injection

Le site d'injection aura été déterminé et nettoyé à l'aide d'un nouveau tampon alcoolisé avant d'injecter. Retirer le capuchon plastique de l'aiguille et enfoncer l'aiguille au travers de la peau jusqu'au muscle. Injecter lentement le liquide et retirer la seringue. Si nécessaire, appliquer un pansement adhésif au point d'injection.

Traitement approprié des déchets

Jeter les aiguilles, seringues et flacons dans un receptacle à aiguilles. Les papiers et tampons usagés peuvent être jetés dans une poubelle ordinaire.

-Instruction en cas de surdosage:

Compte tenu de la voie d'administration et de la présentation, tout risque de surdosage est peu probable. Toutefois, tout surdosage de médicament doit être évité. En cas de surdosage, contactez votre médecin ou votre pharmacien afin qu'il vous conseille.

9. DESCRIPTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DANS LES CONDITIONS NORMALES D'UTILISATION

Comme tout médicament, AVONEX (Interféron bêta-1a) peut causer des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes pseudo-grippaux tels que maux de tête, fièvre, frissons, douleurs musculaires et courbatures, sensation de faiblesse et fatigue. Ils peuvent être plus fréquents en début de traitement et diminuent lors de la poursuite du traitement. Pour soulager ces symptômes, votre médecin peut vous conseiller la prise d'un antalgique antipyrétique avant l'administration d'AVONEX puis toutes les 6 heures, pendant les 24 heures suivant chaque injection. Consultez toujours votre médecin avant de prendre quoi que ce soit avec AVONEX.
S'il/elle vous conseille un antalgique antipyrétique, suivez scrupuleusement son conseil: ne pas prendre plus d'antalgique antipyrétique que la dose recommandée.

Autres effets indésirables moins fréquents:

- Palpitations
- Douleurs dorsales
- Bouffées de chaleur
- Nausées, vomissements
- Diarrhée
- Rougeur ou douleur au point d'injection
- Perte d'appétit
- Douleurs articulaires
- Troubles du sommeil
- Nervosité
- Eruption cutanée

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou le personnel soignant si vous constatez l'un de ces effets ou si vous remarquez quelque chose d'anormal pendant le traitement par AVONEX.

10. RÉFÉRENCE A LA DATE DE PÉREMPTION INDIQUÉE SUR L'ÉTIQUETTE

La durée d'utilisation d'AVONEX (Interféron bêta-1a) est de 18 mois. Vous ne devez pas utiliser le produit après la date de péremption figurant sur l'étiquette. Les deux premiers chiffres indiquent le mois de péremption (le produit peut être utilisé jusqu'à la fin du mois indiqué) et les deux derniers chiffres indiquent l'année.

- Conservation d' AVONEX:

Conserver AVONEX, non ouvert, à une température égale ou inférieure à 25°C. Ne pas conserver dans le compartiment à glaçons du réfrigérateur. AVONEX ne doit pas être congelé ni exposé à des températures élevées.

La solution reconstituée, une fois introduite dans la seringue, peut être conservée pendant 6 heures au maximum à 2-8 °C avant l'injection. La solution reconstituée ne doit pas être congelée ni exposée à des températures élevées.

AVONEX (Interféron bêta-1a) NE DOIT PAS ETRE UTILISE SI :

- la protection du flacon a été endommagée,
- le liquide obtenu après reconstitution est coloré ou présente des particules en suspension.

11. DATE DE LA DERNIÈRE MISE A JOUR DE LA NOTICE

12. AUTRES INFORMATIONS

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise du le marché.

Belgique, Luxembourg, Nederland
Biogen B.V.
Dutch Business Centre
Stawinskylaan 305
1077 ZX Amsterdam
Les Pays Bas
Tél : (31) 20 57 11 866

Danmark
Astra Danmark A/S
Roskildevej 22
2620 Albertslund
Danemark
Tél : (45) 43 66 64 62

Deutschland,Österreich
Biogen GmbH
Karl Wiechert Allee 74
30625 Hannover -Allemagne
Tél : (49) 511 540 570

Espa–a
Km. 36, Ctra. Nacional I
28750 San Augustin de Guadalix - Madrid -
Espagne
Tél : (34) 91 841 82 50

France,□□□□□□, Portugal
Biogen France S.A.
"Le Capitole"
55 avenue des Champs Pierreux
92012 Nanterre cedex - France
Tél : (33) 1 41 37 95 95

United Kingdom, Ireland
Biogen Limited
The Ocean House, The Ring
Bracknell, Berkshire RG12 1DL
Royaume-Uni
Tél : (44) 1 344 867 033

Italia
Dompé Biotec S.p.A.
Via Santa Lucia, 4
20122 Milan - Italie
Phone: (39) 2 583 834 10

Sverige
Astra Läkemedel AB
151 85 Södertälje
Suède
Phone (46) 8 553 260 00

Suomi
Suomen Astra Oy
Kirkkkonummi
Finland
Phone: (358) 9 61 36 51